

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):



### **BLACK BORDERS**

- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

*Boz*

51 Int. Cl.<sup>3</sup> – Int. Cl.<sup>2</sup> Int. Cl.<sup>2</sup> C07 C 91/34  
19 FEDERAL REPUBLIC OF GERMANY C 07 C 89/00  
GERMAN PATENT OFFICE A 51 K 31/135

DE 28 44 427 A1

11 Unexamined Patent Application 28 44 427  
21 File number: P 28 44 427.1  
22 Application date: 10/12/78  
43 Disclosure date: 4/24/80

30 Union priority:  
32 33 31 --

54 Identification: 3-(beta-amino-ethyl)-phenols, their manufacture and preparations containing these types of compounds

71 Applicant: Geißler, Heinrich Engelbert, Dr., 5420 Lahnstein

72 Inventor: Same as applicant

---

DE 28 44 427 A1

## PATENT ATTORNEY LOTTERHOS, DEGREED ENGINEER

6000 FRANKFURT (MAIN):  
 LICHTENSTEINSTRASSE 3  
 PHONE: [ILLEGIBLE]  
 TELEGRAMS: LOMOSAPATENT  
 LANDESZENTRALBANK 50007149  
 POSTAL CHECKING ACCOUNT FFM. [ILLEGIBLE]

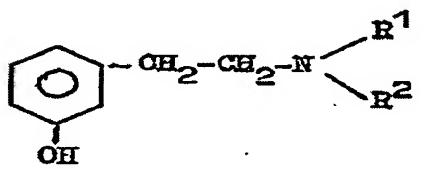
FRANKFURT (MAIN)

Y/ho

Dr. Heinrich Engelbert Geißler,  
 Horchheimer Höll 15, 5420 Lahnstein 1

Patent Claims

1) 3-( $\beta$ -Amino-ethyl)-phenols of the general formula:



(I),

wherein

R<sup>1</sup> indicates n-Butyl or 1-Methyl-3-phenyl-propyl and

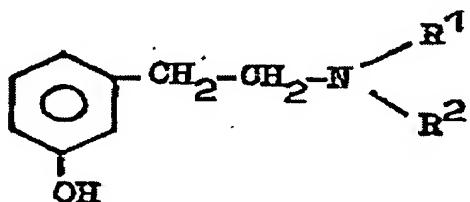
R<sup>2</sup> indicates hydrogen or n-Propyl

and their pharmacologically compatible salts.

2) 3-[ $\beta$ -(1-Methyl-3-phenyl-propyl)-amino-ethyl]-phenol and its pharmacologically compatible salts.

3) 3-[ $\beta$ -(n-Butyl-propyl)-amino-ethyl]-phenol and its pharmacologically compatible salts.

4) Method for manufacturing 3-( $\beta$ -Amino-ethyl)-phenols of the general formula:



(I),

- 2 -

in which

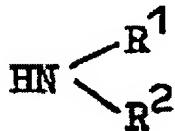
$R^1$  indicates n-Butyl or 1-Methyl-3-phenyl-propyl and

$R^2$  indicates hydrogen or n-Propyl

and their pharmacologically compatible salts,

characterized in that

a) an amine of the general formula:

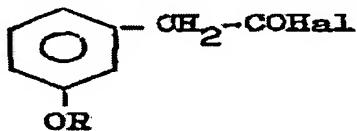


(II),

in which  $R^1$  and  $R^2$  have the meanings given above

is either reacted to the acid amide

with a phenylacetic acid halogenide of the general formula:



(III),

in which

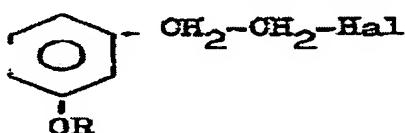
$R$  indicates a protective group that can be split off easily and

Hal indicates chlorine, bromium or iodine,

the acid amide then being reduced,

or

is reacted with a 3-( $\beta$ -Halogen-amino-ethyl)-phenol derivative of the general formula:

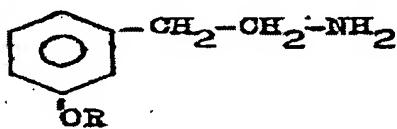


(IV),

in which  $R$  and Hal have the meanings given above, and from the amine obtained the protective group  $R$  is split off,

or

b) a 3-( $\beta$ -amino-ethyl)-phenol derivative of the general formula:



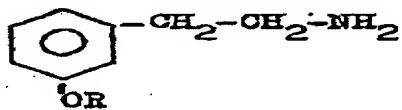
(V),

in which R has the meaning given above,

is subjected to a reductive alkylation with benzyl acetone and the R protective group is split off from the amine obtained,

or

c) a 3-( $\beta$ -Amino-ethyl)-phenol derivative of the general formula:



(VI),

in which R and R<sup>2</sup> have the meaning given above,

is either subjected to a reductive alkylation with propionaldehyde

or

is reacted with an alkyl halogenide of the general formula:

Hal R<sup>1</sup>

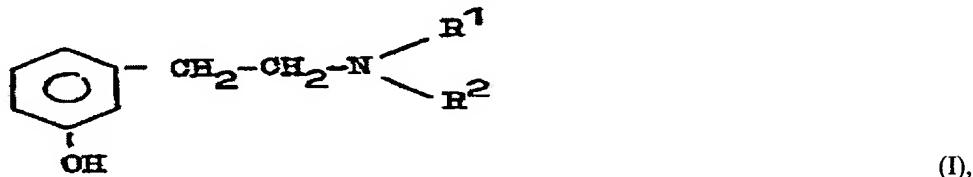
(VII),

in which R<sup>1</sup> and Hal have the meanings given above, then the protective group R is removed and the 3-( $\beta$ -Amino-ethyl)-phenols thus obtained are converted, as desired, into their salts with pharmacologically compatible acids.

5) Pharmaceutical preparations that are effective, especially against Parkinson's disease and contain a compound according to Claim 1 as the active ingredient, additives and/or excipients.

3-( $\beta$ -Amino-ethyl)-phenols, their manufacture and preparations containing these types of compounds

The invention relates to new 3-( $\beta$ -Amino-ethyl)-phenols of the general formula:



wherein

$R^1$  indicates n-Butyl or 1-Methyl-3-phenyl-propyl and

$R^2$  indicates hydrogen or n-Propyl

and their pharmacologically compatible salts.

A few examples of pharmacologically compatible salts are hydrochloride, hydrobromide, sulfate, acetate, mesylate, tartrate, maleate, succinate, adipate.

The new compounds distinguish themselves especially by their very good action against Parkinson's disease.

Among the compounds of the invention, the following have proven to be especially effective:

3-[ $\beta$ -(1-Methyl-3-phenyl-propyl)-amino-ethyl]-phenol and

3-[ $\beta$ -(n-Butyl-propyl)-amino-ethyl]-phenol

and their pharmacologically compatible salts.

Parkinson's disease is based on a degenerative decrease in dopaminergic neurons in the brain stem ganglia. The result of this is a lack of the natural neurotransmitter dopamine, to which symptoms of tremors, rigor and akinesia can be attributed.

Attempts to eliminate this lack of neurotransmitters by exogenous supply of dopamine have been

unsuccessful, since dopamine does not cross the blood-brain barrier.

When dopamine was replaced by the amino acid L-dopa, a medium was found that is absorbed into the brain by active transport, decarboxylated to dopamine there and as a result of this, leads to a more or less pronounced compensation of all diseases symptoms, e.g. tremor, rigor and akinesia, but frequently causes serious gastro-intestinal and cardiovascular side effects.

It has actually been possible to partially decrease these side effects by combination with decarboxylase inhibitors that act only peripherally, but it has not been possible to eliminate them. The centrally caused side effects (e.g. dyskinesia) are not decreased by this. Further disturbances are attributed to the metabolites that develop in the central nervous system from the large dopamine quantity that is necessary.

In addition, it is disadvantageous that L-dopa impedes the transport of the other amino acids (e.g. the serotonin precursor tryptophan) through the blood-brain barrier.

The advantages of the compounds of the invention consist in that they have a far better pharmacokinetic than L-dopa since they have greater brain access and thus can be used at considerably lower dosages than L-dopa. In addition, they do not block the transport systems for the essential amino acids, since absorption of the compounds according to the invention into the brain occurs by passive diffusion.

Another advantage of the compounds of the invention consists in that they have greater selectivity than L-dopa and dopamine. The natural transmitter, dopamine, has an  $\alpha$  effect, a  $\beta$  effect and a specific dopaminergic effect, of which only the specific dopaminergic effect is desired for treatment of Parkinson's disease. As a result of these three modes of action, in

pharmaceutical treatment with L-dopa, dopamine is formed not only in the brain stem ganglia, but also in the other brain areas due to the ubiquitous decarboxylases and intervenes into brain function, on one hand because of its  $\alpha$  effect and  $\beta$  effect, and also due to being a precursor of noradrenaline. In contrast to this, the compounds of the invention, which actually also distribute themselves uniformly throughout the brain, but have practically only a specific dopaminergic effect, act only on the brain structures that have specific dopaminergic receptors.

Because of this specific dopaminergic effect, the compounds are also suitable as Prolactin inhibitors and possibly also as antidepressants.

3-(2-Dipropylamino-ethyl)-phenol is already known from the literature (Geißler, H.E., Arch. Pharm. 310, 749 (1977).

However, its activity is far less, especially in comparison to 3-[ $\beta$ -(n-Butyl-n-propyl)-amino-ethyl]-phenol.

The invention also relates to a method for manufacturing 3-( $\beta$ -Amino-ethyl)-phenols of the general formula I, that is characterized in that

a) an amine of the general formula:



in which  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  have the meanings given above  
is either reacted to the acid amide  
with a phenylacetic acid halogenide of the general formula:



in which

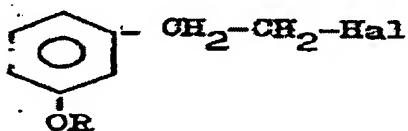
R indicates a protective group that can be split off easily and

Hal indicates chlorine, bromium or iodine,

the acid amide then being reduced,

or

is reacted with a 3-( $\beta$ -Halogen-amino-ethyl)-phenol derivative of the general formula:

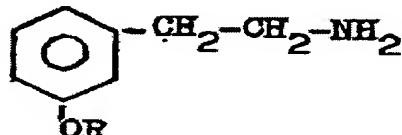


(IV),

in which R and Hal have the meanings given above, and the protective group R is split off from the amine obtained,

or

b) a 3-( $\beta$ -amino-ethyl)-phenol derivative of the general formula:



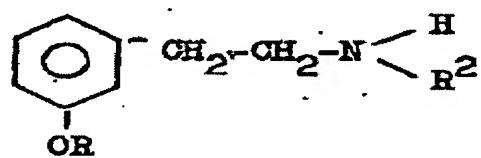
(V),

in which R has the meaning given above,

is subjected to a reductive alkylation with benzyl acetone and the R protective group is split off from the amine obtained,

or

c) a 3-( $\beta$ -amino-ethyl)-phenol derivative of the general formula:

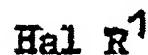


(VI),

in which R and  $\text{R}^2$  have the meanings given above,

is either subjected to a reductive alkylation with propionaldehyde or

is reacted with an alkyl halogenide of the general formula:



(VII),

2844427

- 8 -

in which R<sup>1</sup> and Hal have the meanings given above, then the protective group R is removed and the 3-(β-amino-ethyl)-phenols thus obtained are converted into their salts with pharmacologically compatible acids.

When the method is carried out, the compounds of formulas III and VI are given preference in which the protective group of the phenolic OH group is a low alkyl, preferably methyl or benzyl. If R is a low alkyl, the splitting is carried out using ether splitting with hydrogen halide,

if R is benzyl, the splitting is carried out using reductive ether splitting.

The application will be explained in more detail with the following examples. However, these should not be understood to indicate any restriction.

Example 1

3-[2-(1-Methyl-3-phenylpropyl)-amino-ethyl]-phenol

10 mMol (1.51 g) 2-(3-Methoxyphenyl)-ethylamine is reductively alkylized in 10 ml methanol with 5 ml benzyl acetone and 1 g of 10% palladium/active charcoal under a hydrogen pressure of 10 atm, converted to hydrobromide by addition of 1.4 ml HBr/glacial acetic acid, precipitated with petroleum ether and recrystallized from ethanol/ether/petroleum ether.

The ether splitting to 3-[2-(1-Methyl-3-phenylpropyl)-amino-ethyl]-phenol-hydrobromide is carried out in 20 ml of nitrogen-gasified 47% aqueous hydrobromic acid over 24 hours at 90°C.

The crystallization is carried out from ethanol/ether, whereby colorless crystals with a melting point of 148°C are obtained.

Yield: 85% of the theoretical

IR Maxima at 690, 780, 1150, 1480, 1585, 2830, 3270 cm<sup>-1</sup>

Example 2

3-(2-Butyl-propylamino-ethyl)-phenol

10 mMol (2.74 g) of 3-Methoxy-1-(2-propylamine-ethyl)-benzol-hydrobromide is reacted

- 10 -

in 30 ml dimethylformamide with 30 mMol (4.15 g) potassium carbonate and 20 mMol (2.14 ml) 1-Bromopropane over 24 hours at 50°C, 60 ml water is added, the 2-(3-Methoxy-phenyl)-1-(butyl-propylamino)-ethane that develops is precipitated with either, 1.4 ml HBr/glacial acetic acid (40%) is added and the hydrobromide formed is allowed to crystallize from ethanol/ether.

The ether splitting to 3-(2-Butyl-propylamino-ethyl)-phenol is carried out in 20 ml of nitrogen-gasified 47% aqueous hydrobromic acid over 24 hours at 90°C.

The crystallization is carried out from acetic acid ethylester, whereby colorless needles with a melting point of 88°C are obtained.

Yield: 68% of the theoretical

IR Maxima at 695, 790, 1150, 1270, 1480, 1585, 1610, 2650, 2720, 3240 cm<sup>-1</sup>

(50) Int. Cl. 3 = Int. Cl. 2

Int. Cl. 2:

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**C 07 C 91/34**

C 07 C 89/00

A 61 K 31/135

**DE 28 44 427 A 1**

(11)

**Offenlegungsschrift 28 44 427**

(21)

Aktenzeichen: P 28 44 427.1

(22)

Anmeldetag: 12. 10. 78

(23)

Offenlegungstag: 24. 4. 80

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (35)

—

(54)

Bezeichnung: 3-(beta-Amino-äthyl)-phenole, deren Herstellung und derartige Verbindungen enthaltende Präparate

(71)

Anmelder: Geißler, Heinrich Engelbert, Dr., 5420 Lahnstein

(72)

Erfinder: gleich Anmelder

**DE 28 44 427 A 1**

284427  
**PATENTANWALT DR.-ING. LOTTERHOS**

6000 FRANKFURT (MAIN) 1  
LICHTENSTEINSTRASSE 3  
FERNSPRECHER: (0611) 555061  
TELEGRAMME: LOMOSAPATENT  
LANDESZENTRALBANK 50007149  
POSTSCHECK-KONTO FFM. 1867-609

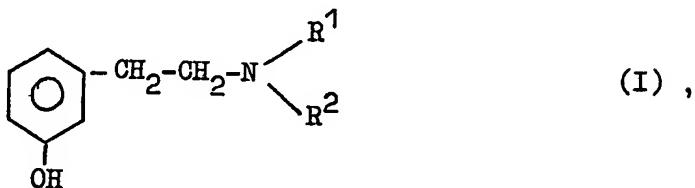
Y/ho

**FRANKFURT (MAIN),**

Dr. Heinrich Engelbert Geißler,  
Horchheimer Höll 15, 5420 Lahnstein 1

Patentansprüche

1)  $\beta$ -( $\beta$ -Amino-äthyl)-phenole der allgemeinen Formel:



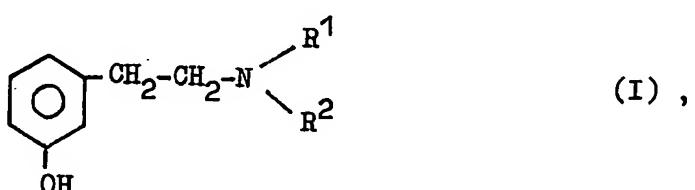
worin

$R^1$  n-Butyl oder 1-Methyl-3-phenyl-propyl und  
 $R^2$  Wasserstoff oder n-Propyl bedeuten,  
sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.

2)  $\beta$ -/ $\beta$ -(1-Methyl-3-phenyl-propyl)-amino-äthyl/-phenol sowie  
dessen pharmakologisch verträgliche Salze

3)  $\beta$ -/ $\beta$ -(n-Butyl-n-propyl)-amino-äthyl/-phenol sowie dessen  
pharmakologisch verträgliche Salze.

4) Verfahren zur Herstellung von  $\beta$ -( $\beta$ -Amino-äthyl)-phenolen  
der allgemeinen Formel:



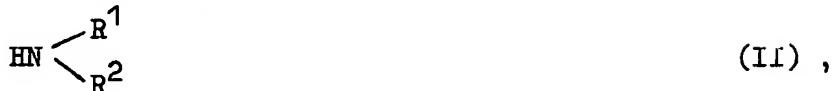
030017/0248

- 2 -

in der

$R^1$  n-Butyl oder 1-Methyl-3-phenyl-propyl und  
 $R^2$  Wasserstoff oder n-Propyl bedeuten,  
sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze,  
dadurch gekennzeichnet, daß man

a) ein Amin der allgemeinen Formel:



in der  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
entweder  
mit einem Phenylessigsäurehalogenid der allgemeinen Formel:



in der

R eine leicht abspaltbare Schutzgruppe und  
Hal Chlor, Brom oder Jod bedeuten,  
zum Säureamid umgesetzt, das dann reduziert wird,  
oder  
mit einem 3-( $\beta$ -Halogen-amino-äthyl)-phenolderivat der allgemei-  
nen Formel:



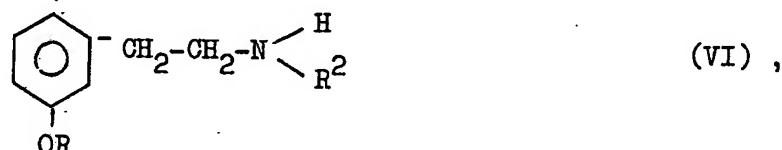
in der R und Hal die oben angegebene Bedeutung haben,  
umgesetzt und aus dem erhaltenen Amin die Schutzgruppe R abspaltet,  
oder

b) ein 3-( $\beta$ -Amino-äthyl)-phenolderivat der allgemeinen Formel:

- 3 -

in der R die oben angegebene Bedeutung hat,  
 einer reduktiven Alkylierung mit Benzylaceton unterwirft und aus  
 dem erhaltenen Amin die Schutzgruppe R abspaltet,  
 oder

c) ein 3-( $\beta$ -Amino-äthyl)-phenolderivat der allgemeinen Formel:



in der R und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,  
 entweder

einer reduktiven Alkylierung mit Propionaldehyd unterwirft  
 oder

mit einem Alkylhalogenid der allgemeinen Formel:

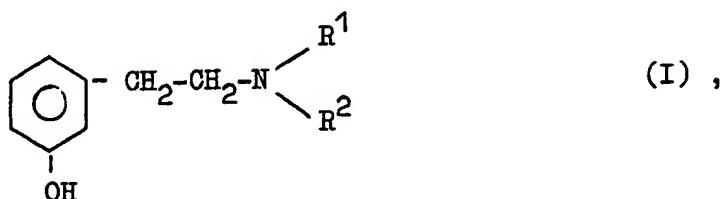


in der R<sup>1</sup> und Hal die oben angegebene Bedeutung haben,  
 umsetzt, dann die Schutzgruppe R entfernt und die so erhaltenen  
 3-( $\beta$ -Amino-äthyl)-phenole gewünschtenfalls in ihre Salze mit  
 pharmakologisch verträglichen Säuren überführt.

5) Pharmazeutische Präparate, die Wirksamkeit insbesondere ge-  
 genüber Morbus Parkinson aufweisen und als Wirkstoff eine Ver-  
 bindung gemäß Anspruch 1, Hilfsstoffe und/oder Trägerstoffe ent-  
 halten.

3-( $\beta$ -Amino-äthyl)-phenole, deren Herstellung und derartige Verbindungen enthaltende Präparate

Die Erfindung betrifft neue 3-( $\beta$ -Amino-äthyl)-phenole der allgemeinen Formel:



worin

$\text{R}^1$  n-Butyl oder 1-Methyl-3-phenyl-propyl und  
 $\text{R}^2$  Wasserstoff oder n-Propyl bedeuten,  
sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.

Einige Beispiele für pharmakologisch verträgliche Salze sind das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Acetat, Mesylat, Tartrat, Maleat, Succinat, Adipat.

Die neuen Verbindungen zeichnen sich insbesondere durch eine sehr gute Wirkung gegen die Parkinsonsche Erkrankung aus.

Von den Verbindungen der Erfindung haben sich als besonders wirksam erwiesen:

3- $\beta$ -(1-Methyl-3-phenyl-propyl)amino-äthyl-phenol und  
3- $\beta$ -(n-Butyl-n-propyl)amino-äthyl-phenol  
sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.

Der Parkinsonschen Erkrankung liegt eine degenerative Verminderung dopaminerger Neurone in den Stammganglien zugrunde. Die Folge davon ist ein Mangel an dem natürlichen Neurotransmitter Dopamin, worauf die Symptome: Tremor, Rigor und Akinese zurückzuführen sind.

Versuche, diesen Mangel an Neurotransmitter durch exogene Zufuhr

von Dopamin zu beheben, hatten keinen Erfolg, da Dopamin nicht die Blut-Hirn-Schranke überschreitet.

Mit dem Ersatz von Dopamin durch die Aminosäure L-Dopa wurde ein Mittel gefunden, das durch aktiven Transport in das Gehirn aufgenommen, dort zu Dopamin decarboxyliert wird und als Folge dessen zu einer mehr oder minder ausgeprägten Kompensation aller Krankheitssymptome, z.B. Tremor, Rigor und Akinese, führt, aber häufig schwere gastro-intestinale und kardiovaskuläre Nebenwirkungen verursacht.

Durch die Kombination mit ausschließlich peripher wirkenden Decarboxylasehemmern ist es zwar gelungen, diese Nebenwirkungen z.T. zu mildern, nicht aber sie aufzuheben. Die zentral bedingten Nebenwirkungen (z.B. Dyskinesien) werden dadurch nicht gemildert. Weitere Störungen werden den im Zentralnervensystem aus der benötigten großen Dopaminmenge entstehenden Metaboliten zugeschrieben.

Nachteilig ist ferner, daß L-Dopa den Transport der anderen Aminosäuren (z.B. der Serotonin-Vorstufe: Tryptophan) durch die Blut-Hirn-Schranke behindert.

Die Vorteile der Verbindungen der Erfindung bestehen darin, daß sie eine weitaus bessere Pharmakokinetik als L-Dopa aufweisen, da sie eine größere Hirngängigkeit besitzen und daher erheblich niedriger als L-Dopa dosiert werden können. Außerdem blockieren sie nicht die Transportsysteme für die essentiellen Aminosäuren, da die Aufnahme der Verbindungen der Erfindung in das Gehirn durch passive Diffusion erfolgt.

Ein weiterer Vorteil der Verbindungen der Erfindung besteht darin, daß sie eine größere Selektivität als L-Dopa und Dopamin aufweisen. Der natürliche Transmitter Dopamin besitzt eine  $\alpha$ -, eine  $\beta$ - und eine spezifische dopaminerige Wirkung, wovon für die Therapie der Parkinsonschen Erkrankung nur die spezifisch dopaminerige Wirkung erwünscht ist. Infolge dieser drei Wirkungsarten

wird bei einer Pharmakotherapie mit L-Dopa durch ubiquitär vorkommende Decarboxylasen Dopamin im Gehirn nicht nur in den Stammganglien, sondern auch in anderen Hirngebieten vermehrt gebildet und greift dort einerseits durch seine direkte  $\alpha$ - und  $\beta$ -Wirkung und andererseits durch seine Eigenschaft als Vorstufe von Noreadrenalin in die Hirnfunktion ein. Im Gegensatz dazu wirken die Verbindungen der Erfindung, die sich zwar ebenfalls gleichmäßig über das Gehirn verteilen, aber praktisch nur eine spezifisch dopaminerige Wirkung besitzen, nur auf die mit spezifischen dopaminerigen Rezeptoren versehenen Hirnstrukturen.

Wegen dieser spezifischen dopaminerigen Wirkung sind die Verbindungen auch als Prolactin-Hemmer und evtl. auch als Antidepressiva geeignet.

Aus der Literatur ist bereits das  $\beta$ -(2-Dipropylamino-äthyl)-phenol bekannt (Geißler, H.E., Arch. Pharm. 310, 749 (1977)).

Die Verbindung ist jedoch in ihrer Aktivität insbesondere dem  $\beta$ -( $\beta$ -(n-Butyl-n-propyl)-amino-äthyl)-phenol weit unterlegen.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung der  $\beta$ -( $\beta$ -Amino-äthyl)-phenole der allgemeinen Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

a) ein Amin der allgemeinen Formel:



in der  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die oben angegebene Bedeutung haben, entweder

mit einem Phenylessigsäurehalogenid der allgemeinen Formel:



- 7 -

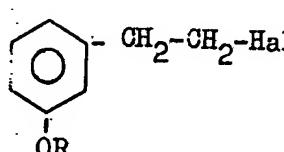
in der

R eine leicht abspaltbare Schutzgruppe und

Hal Chlor, Brom oder Jod bedeuten,

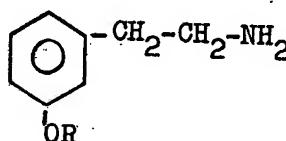
zum Säureamid umsetzt, das dann reduziert wird,

oder

mit einem 3-( $\beta$ -Halogen-amino-äthyl)-phenolderivat der allgemeinen Formel:

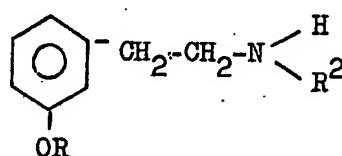
(IV),

in der R und Hal die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt und aus dem erhaltenen Amin die Schutzgruppe R abspaltet, oder

b) ein 3-( $\beta$ -Amino-äthyl)-phenolderivat der allgemeinen Formel:

(V),

in der R die oben angegebene Bedeutung hat, einer reduktiven Alkylierung mit Benzylaceton unterwirft und aus dem erhaltenen Amin die Schutzgruppe R abspaltet, oder

c) ein 3-( $\beta$ -Amino-äthyl)-phenolderivat der allgemeinen Formel:

(VI),

in der R und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, entweder

einer reduktiven Alkylierung mit Propionaldehyd unterwirft oder

mit einem Alkylhalogenid der allgemeinen Formel:

Hal R<sup>1</sup>

(VII),

030017/0248

in der R<sup>1</sup> und Hal die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt, dann die Schutzgruppe R entfernt und die so erhaltenen 3-( $\beta$ -Amino-äthyl)-phenole gewünschtenfalls in ihre Salze mit pharmakologisch verträglichen Säuren überführt.

Bei Verfahrensdurchführung wird den Verbindungen der Formeln III und VI der Vorzug gegeben, in denen die Schutzgruppe R der phenolischen OH-Gruppe ein niederes Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Benzyl, bedeutet. Ist R niederes Alkyl, erfolgt die Abspaltung durch Aetherspaltung mit Halogenwasserstoffsäure, ist R Benzyl, erfolgt die Abspaltung durch reduktive Aetherspaltung.

Die Anmeldung soll durch folgende Beispiele näher erläutert werden. Hieraus ist jedoch keine Beschränkung herzuleiten.

#### Beispiel 1

##### 3- $\beta$ -(2-(1-Methyl-3-phenylpropyl)-amino-äthyl)-phenol

10 mMol (1,51 g) 2-(3-Methoxyphenyl)-äthylamin werden in 10 ml Methanol mit 5 ml Benzylaceton und 1 g Palladium/Aktivkohle 10 % unter einem Wasserstoffdruck von 10 atm reduktiv alkyliert, durch Zugabe von 1,4 ml HBr/Eisessig in das Hydrobromid übergeführt, durch Petroläther ausgefällt und aus Aethanol/Aether/Petroläther umkristallisiert.

Die Aetherspaltung zum 3- $\beta$ -(1-Methyl-3-phenylpropyl)-amino-äthyl-phenol-Hydrobromid wird in 20 ml Stickstoff-begaster, 47 %iger, wässriger Bromwasserstoffsäure innerhalb von 24 Stunden bei 90°C durchgeführt.

Die Kristallisation erfolgt aus Aethanol/Aether, wobei man farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 148°C erhält.

Ausbeute: 85 % d.Th.

IR-Maxima bei 690, 780, 1150, 1480, 1585, 2830, 3270 cm<sup>-1</sup>.

#### Beispiel 2

##### 3-(2-Butyl-propylamino-äthyl)-phenol

10 mMol (2,74 g) 3-Methoxy-1-(2-propylamino-äthyl)-benzol-Hydro-

bromid lässt man in 30 ml Dimethylformamid mit 30 mMol (4,15 g) Kaliumcarbonat und 20 mMol (2,14 ml) 1-Brompropan 24 Stunden bei 50°C reagieren, setzt 60 ml Wasser zu, schüttelt das entstandene 2-(3-Methoxy-phenyl)-1-(butyl-propylamino)-äthan mit Aether aus, setzt 1,4 ml HBr/Eisessig (40 %) zu und lässt das gebildete Hydrobromid aus Aethanol/Aether kristallisieren.

Die Aetherspaltung zum 3-(2-Butyl-propylamino-äthyl)-phenol wird in 20 ml Stickstoff-begaster, 47 %iger, wässriger Bromwasserstoffsäure innerhalb von 24 Stunden bei 90°C durchgeführt.

Die Kristallisation erfolgt aus Essigsäureäthylester, wobei man farblose Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 88°C erhält.

Ausbeute: 68 % d.Th.

IR-Maxima bei 695, 790, 1150, 1270, 1480, 1585, 1610, 2650, 2720, 3240  $\text{cm}^{-1}$ .